

615-77  
TAN  
u @-1

**UJI KLINIS MANFAAT  
KREM ESTRIOL 0,1% TERHADAP KULIT  
KERIPUT DI SUDUT MATA PADA WANITA  
USIA PRAMENOPAUSE**

**OLEH :**

**SUKMAWATI TANSIL TAN**

**Laporan Penelitian Program Studi  
Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI  
SEMARANG  
1999**

**Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir**  
**Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /**  
**Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang**

**Menyetujui**

**Pembimbing I :**

**Pembimbing II :**

**Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK**  
**NIP . 130 354 880**

**Dr. Paulus Yogyartono SpKK**  
**NIP . 140 147 110**

**Karya akhir ini dikerjakan**

**Di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /**  
**Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang**

**Ketua Bagian / SMF**

**Dr. Moch. Affandi, SpKK**  
**NIP . 130 529 449**

## PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan dan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa dan Maha pengasih dan penyayang atas berkatnya yang berlimpah, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir saya ini, dengan judul :

**“UJI KLINIS MANFAAT KREM ESTRIOL 0,1% TERHADAP KULIT KERIPUT  
DI SUDUT MATA PADA USIA PRAMENOPAUSE”**

Sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang, saya haturkan terima kasih atas ijin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih sedalam-dalamnya saya haturkan kepada yang saya hormati :

1. Bapak Dr. Moch. Affandi , Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang dengan semangat yang tinggi dan tulus dalam membimbing kami, mendidik, dan memberi pandangan yang jauh ke depan untuk kami, memberikan kami buku-buku, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.
2. Bapak Prof. Dr. Hartadi, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami, membimbing, dan memberi pengarahan kepada kami dengan tulus dan sabar, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.
3. Bapak Dr. S. Buditjahjono, Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam pembuatan karya akhir ini sampai selesai.

4. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP, juga sebagai pembimbing pertama kami. Telah memberi petunjuk, bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada pembuatan karya akhir ini, dengan penuh kasih, lembut, dan sabar.
5. Bapak Dr. Kabulrachman yang mendidik dan membimbing saya hingga saya dapat menyelesaikan pendidikan saya.
6. Bapak Dr. Paulus Yogyartono sebagai pembimbing ke dua saya yang selalu membimbing, mengarahkan, memberi pandangan dan mengoreksi dalam pembuatan karya akhir ini, dari awal hingga akhir pembuatan karya akhir ini.
7. Ibu Dr. Indrayanti, Sekretaris Program studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang selalu mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan saya.
8. Kepada Dr. Prawito SP, Dr. Subakir, Dr. Soejoto, Dr. Prasetyowati Subchan, Dr. Irma Binarso, Dr. TM. Sri Redjeki, Dr. Ratna Djoti Atmodjo, Dr. Sri Djoko Susanto, Dr. Lewie Suryaatmadja, Dr. Kun Jayanata, Dr. Asih Budiastuti, Dr. Meilin Himbawani, dan Dr. Dhiana Ernawati yang telah memberi petunjuk dan bimbingan kepada saya selama pendidikan ini.
9. Bapak Drg Henry Setiawan sebagai konsultan statistik yang selalu dengan sabar membimbing dan selalu memberi petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
10. PT ROI . Surya Prima Farma atas segala bantuannya untuk penelitian ini.
11. Kepada Dr. Isa A sebagai kepala Puskesmas Tambak Aji, Dr. Kinking S sebagai Kepala Puskesmas Purwoyoso, dan Dr. Niken, Kepala Puskesmas Ngalian, kami mengucapkan banyak terimakasih atas kesediaannya dan kesempatan kepada kami untuk menyaring pasien di Puskesmas.
12. Seluruh teman sejawat residen, paramedis, karyawan / karyawan / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerja sama dan bantuan yang tulus sehingga memungkinkan saya menyelesaikan pendidikan ini.
13. Ayah, ibu, kakak dan adik serta semua keluarga tercinta yang telah memberi semangat, doa restu, dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
14. Suami dan anak-anak ku yang tercinta yang telah dengan sabar, penuh kasih sayang, dan selalu mendukung dalam doa, serta segala pengorbanan selama saya menyelesaikan pendidikan ini.

Semoga TuhanYang Maha Kuasa memberi berkat kasih karunia dan kesehatan kepada semua pihak yang telah membantu dan memperkenankan saya dalam menyelesaikan program pendidikan spesialisasi ini.

Segala kritik dan saran senantiasa saya terima dengan lapang hati dalam menyempurnakan hasil karya akhir ini yang masih jauh dari sempurna, demi kebaikan kita bersama.

Semarang, Maret 1999

Sukmawati Tansil Tan

## PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan dan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa dan Maha pengasih dan penyayang atas berkatnya yang berlimpah, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir saya ini, dengan judul :

### “UJI KLINIS MANFAAT TERAPI ESTROGEN TOPIKAL TERHADAP KULIT KERIPUT DI SUDUT MATA PADA USIA PRAMENOPAUSE”

Sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang, saya haturkan terima kasih atas ijin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penghargaan setinggi-tingginya dan rasa terima kasih sedalam-dalamnya saya haturkan kepada yang saya hormati :

1. Bapak Dr. Moch. Affandi , Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan semangat yang tinggi dan tulus dalam membimbing kami, mendidik, dan memberi pandangan yang jauh ke depan untuk kami, memberikan kami buku-buku, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.
2. Bapak Prof. Dr. Hartadi, Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami, membimbing, dan memberi pengarahan kepada kami dengan tulus dan sabar, sehingga kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.
3. Bapak Dr. S. Buditjahjono, Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam pembuatan karya akhir ini sampai selesai.

4. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP, juga sebagai pembimbing pertama kami. Telah memberi petunjuk, bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada pembuatan karya akhir ini, dengan penuh kasih, lembut, dan sabar.
5. Bapak Dr. Kabulrachman yang mendidik dan membimbing saya hingga saya dapat menyelesaikan pendidikan saya.
6. Bapak Dr. Paulus Yogyartono sebagai pembimbing ke dua saya yang selalu membimbing, mengarahkan, memberi pandangan dan mengkoreksi dalam pembuatan karya akhir ini, dari awal hingga akhir pembuatan karya akhir ini.
7. Ibu Dr. Indrayanti, Sekretaris Program studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang selalu mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan saya.
8. Kepada Dr. Prawito SP, Dr. Subakir, Dr. Soejoto, Dr. Prasetyowati Subchan, Dr. Irma Binarso, Dr. T.M.Sri Redjeki, Dr. Ratna Djoti Atmodjo, Dr. Sri Djoko Susanto, Dr. Lewie Suryaatmadja, Dr. Kun Jayanata, Dr. Asih Budiastuti, Dr. Meilin Himbawani, dan Dr. Dhiana Ernawati yang telah memberi petunjuk dan bimbingan kepada saya selama pendidikan ini.
9. Bapak Drg Henry Setiawan sebagai konsultan statistik yang selalu dengan sabar membimbing dan selalu memberi petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
10. PT ROI . Surya Prima Farma atas segala bantuannya untuk penelitian ini.
11. Kepada Dr. Isa A sebagai kepala Puskesmas Tambak Aji, Dr. Kinking S sebagai Kepala Puskesmas Purwoyoso, dan Dr. Niken, Kepala Puskesmas Ngalian, kami mengucapkan banyak terimakasih atas kesediaannya dan kesempatan kepada kami untuk menyaring pasien di Puskesmas.
12. Seluruh teman sejawat residen, paramedis, karyawan / karyawanati Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerja sama dan bantuan yang tulus sehingga memungkinkan saya menyelesaikan pendidikan ini.
13. Ayah, ibu, kakak dan adik serta semua keluarga tercinta yang telah memberi semangat, doa restu, dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.

14. Suami dan anak-anak ku yang tercinta yang telah dengan sabar, penuh kasih sayang, dan selalu mendukung dalam doa, serta segala pengorbanan selama saya menyelesaikan pendidikan ini.

Semoga TuhanYang Maha Kuasa memberi berkat kasih karunia dan kesehatan kepada semua pihak yang telah membantu dan memperkenankan saya dalam menyelesaikan program pendidikan spesialisasi ini.

Segala kritik dan saran senantiasa saya terima dengan lapang hati dalam menyempurnakan hasil karya akhir ini yang masih jauh dari sempurna, demi kebaikan kita bersama.

Semarang, Maret 1999

Sukmawati Tansil Tan



## DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA.....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vi
INTISARI.....	vii
SUMMARY.....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
a. Latar belakang masalah.....	1
b. Identifikasi masalah.....	3
c. Tujuan penelitian.....	3
d. Manfaat penelitian.....	3
e. Pemecahan masalah.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Proses menua pada kulit... ..	5
B. Hormon estrogen.....	6
1. Estrogen.....	6
2. Mekanisme kerja estrogen di kulit.....	6
3. Fungsi estrogen yang lain.....	6
4. Cara pemberian estrogen.....	8
5. Hubungan estrogen dengan menopause.....	9
6. Kelainan kulit pada menopause.....	10
7. Defisiensi estrogen.....	10
8. Kelainan pigmentasi, melasma dan hubungan estrogen dengan pigmentasi.....	11
9. Hormon dan melanogenesis.....	11
10. Melasma.....	12
11. Tabir surya.....	13
12. Saat pemberian estrogen.....	14
13. Formulasi sediaan.....	14
BAB III HIPOTESIS.....	15

BAB IV KERANGKA DASAR PENELITIAN.....	16
BAB V METODOLOGI.....	17
A. Rancangan penelitian.....	17
B. Tempat penelitian.....	17
C. Waktu penelitian.....	17
D. Ketentuan diagnosis.....	17
E. Bahan penelitian.....	18
F. Variabel penelitian.....	19
G. Batasan operasional.....	20
H. Alat penelitian.....	22
I. Cara kerja.....	23
J. Terminasi penelitian.....	24
K. Pengolahan dan analisis data.....	24
BAB VI HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	35
LAMPIRAN.....	39
1. status penderita	
2. surat pernyataan penderita	

## DAFTAR TABEL

	halaman
1. Distribusi penderita menurut kriteria pramenopause, menopause, pascamenopause .....	25
2. Distribusi wanita dengan umur menopause secara retrospektif.....	26
3. Rata-rata umur wanita menopause berdasarkan perhitungan statistik....	26
4. Distribusi usia <i>menarche</i> yang diketahui.....	27
5. Distribusi menurut umur wanita kelompok usia pramenopause yang memenuhi kriteria penelitian.....	27
6. Distribusi penderita berdasarkan pendidikan.....	28
7. Distribusi penderita menurut jenis kendaraan yang digunakan.....	28
8. Distribusi penderita berdasarkan pemakaian tabir surya.....	28
9. Distribusi jumlah kerut berdasarkan replika pada kunjungan I,II,dan III.	29
10. Persentasi perbaikan jumlah kerut berdasarkan kelompok umur.....	30
11. Distribusi derajat kelembaban kulit pada kunjungan I,II, dan III.....	31
12. Hasil Uji statistik keadaan kelembaban pada kunjungan I,II,dan III.....	31
13. Distribusi derajat elastisitas kulit pada kunjungan I,II, dan III.....	32
14. Hasil uji statistik perbaikan elastisitas kulit pada kunjungan I, II, dan III	32
15. Distribusi derajat pigmentasi pada kunjungan I, II, dan III.....	33

## INTI SARI

Menua merupakan suatu proses kemunduran dari struktur dan fungsi sistem pada organisme, yang dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik dan intrinsik. Yang termasuk faktor ekstrinsik adalah : faktor lingkungan seperti udara, sinar matahari, radikal bebas, gizi, merokok, minum alkohol dan cara perawatan yang salah. Sedangkan faktor intrinsik adalah ras, genetik dan hormonal.

Faktor ras dan genetik tidak dapat dirubah, namun dengan berkembangnya ilmu pengetahuan maka faktor hormonal sekarang sudah dapat dicegah dengan pemberian hormon pengganti.

Hormon pada wanita yang mempengaruhi proses penuaan kulit adalah hormon estrogen, yang sebagian besar dihasilkan oleh ovarium dan dalam jumlah yang sedikit dapat dihasilkan oleh korteks adrenal, testis dan plasenta.

Pada saat seorang wanita memasuki usia kira-kira 40-45 tahun yang biasanya disebut sebagai masa pramenopause, fungsi ovarium mulai menurun sehingga produksi jenis-jenis estrogen yang beredar di dalam tubuh seperti : estradiol, estron dan estriol juga akan menurun.

Telah diketahui bahwa penurunan kadar estrogen tersebut dalam tubuh akan mempengaruhi proses biologi di kulit, karena di kulit juga terdapat reseptor-reseptor untuk estrogen, dan yang paling banyak adalah di wajah dan dorsum tangan.

Efek estrogen terhadap kulit adalah:

- a. Terhadap epidermis : estrogen bersifat epidermopoetik yang mempengaruhi mitosis sel-sel keratinosit.
- b. Terhadap dermis :
  - mempengaruhi fibroblas untuk mensintesis kolagen, elastin dan substansi dasar makroprotein seperti asam hialuronit yang dapat mengikat air sehingga kulit menjadi lembab.
  - mempengaruhi vaskularisasi dermis yang memberi nutrisi untuk epidermis.
- c. Terhadap kelenjar sebacea : mempengaruhi produksi kelenjar sebacea sehingga kulit tidak kering.

Bila terjadi kekurangan hormon estrogen, maka kulit akan menjadi kasar, kering, keriput, kendur dan kerut / lipatan kulit yang jelas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah dengan pemberian estriol 0,1% selama 12 minggu dapat memperbaiki kelembaban, elastisitas, dan berkurangnya jumlah kerut pada wajah wanita pramenopause ( $> 40$  tahun).

Penelitian ini diikuti oleh 32 penderita yang memenuhi kriteria. Data diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan dermatologi, analisa replika kulit di sudut mata kanan, dan evaluasi pada kunjungan I, II ( minggu ke 8), dan kunjungan ke III ( 12 minggu ).

Hasil penelitian adalah sebagai berikut :

1. Persentasi perbaikan jumlah kerut selama 12 minggu :
  - a. untuk kelompok umur 40-45 tahun adalah 26,47%
  - b. untuk kelompok umur 46-49 tahun adalah 32,54%
  - c. untuk kelompok umur 50-54 tahun adalah 17,95%Perbaikan jumlah kerut untuk kelompok a dan b termasuk kriteria sedang ( 25-49,9%). Sedangkan untuk kelompok c termasuk kurang (  $< 24,9\%$ ).
2. Persentasi perbaikan derajat kelembaban kulit adalah 47,43. % dan termasuk dalam kategori sedang.
3. Persentasi perbaikan derajat elastisitas kulit adalah 38,22% dan termasuk dalam kategori sedang.
4. Tidak ditemukan adanya efek samping baik yang bersifat sistemik seperti urtikaria sistemik, gangguan haid dan dada terasa kencang. Sedangkan untuk efek samping yang bersifat lokal seperti eritem dan gatal tidak ditemukan pada semua pasien, namun ditemukan adanya peningkatan derajat hiperpigmentasi sebanyak 4,37% yang dihitung secara statistik ternyata tidak bermakna.

## Summary

Aging is a process of the decrease in structure and function of the organism, influenced by extrinsic and intrinsic factors. Some of the extrinsic factors are environmental factors like climate, sun light, free radicals, nutrition, smoking, alcohol and skin care abuse. While intrinsic factors are races, genetic and hormonal. Races and genetic factors can not be changed, but hormonal factor can now be manipulated by using hormone replacement therapy.

The hormone which influence the process of skin aging is estrogen. Estrogen is produced mostly by the ovaria and in small amount by the adrenal cortex, testes and placenta. When women reach the age of 40-45 years, it is usually called premenopause, ovarium function decline causing a decrease in the production of estrogen such as estriol, estron and estradiol. Estrogen decrease may influence biologic processes in the skin because the skin also has receptors for estrogen and the receptors are found mostly at the face and dorsum of the hands.

The effect of estrogen on the skin are :

1. Epidermis : estrogen has epidermopoietic properties that influence mitosis of the keratinocytes.
2. Dermis : estrogen induce the fibroblast to produce collagen, elastine, and macropotein substances such as hyaluronic acid which bind the water and moisturize the skin. Estrogen increases the vascularisation to supply nutrition for the epidermis.
3. Sebaceous glands : estrogen increases sebum production preventing the skin to become dry.

When estrogen production decrease, the skin becomes wrinkled, flacid, dry, rough, and more apparent skin folds are seen.

The purpose of this study was to know whether estriol 0,1% cream for 12 weeks can reduce the wrinkles, increase the elasticity and moisture of the skin in premenopause women's face (> 40 years).

This study was followed by 32 premenopause women. Data were collected by anamnesis, dermatologic examination, replica analysis at the outer corner of the right eye and evaluation was done at the first visit, after 6 weeks and 12 weeks of treatment.

The results of the study were :

1. Treatment with estriol 0,1% cream for 12 weeks reduce periorbital wrinkles as follows :
  - a. Group I (40-45 years) : 26,47%
  - b. Group II (46-49 years) : 32,54%
  - c. Group III (50-54 years) : 17,95%
2. Skin moisture was increased 47,43 %. belonging to the fair category
3. Skin elasticity was increased : 38,22 %, belonging to the fair category
4. Neither systemic nor local side effects were found such as urticaria, menstruation disorder, breast pain, erythema, and itching. Hyperpigmentation was found on 4,37% but it is not significant statistically.

## BAB I PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG MASALAH

Proses menua merupakan proses alami yang pasti akan dialami oleh setiap makhluk hidup termasuk manusia. Proses penuaan ini dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik seperti cuaca, sinar matahari, cara perawatan kulit yang salah, radikal bebas, gizi yang buruk, kebiasaan merokok, minum kopi, minum alkohol, stres dan penyakit menahun. Sedangkan faktor intrinsik seperti faktor genetik, ras dan hormonal, juga mempengaruhi proses penuaan kulit. Faktor ekstrinsik dapat dicegah, sedangkan faktor intrinsik seperti ras dan genetik tidak dapat diubah, namun faktor hormonal pada masa sekarang sudah dapat diperlambat dengan pemberian hormon pengganti yang dikenal dengan *Hormon Replacement Therapy (HRT)*.<sup>1,2</sup>

Hormon pada wanita yang mempengaruhi proses penuaan pada kulit erat hubungannya dengan hormon estrogen yang sebagian besar dihasilkan oleh ovarium dan dalam jumlah sedikit dihasilkan oleh korteks kelenjar adrenal.<sup>2</sup> Titik kritis dari transisi ini terletak pada berkurangnya sekresi ovarium yang mengganggu umpan balik sumbu hipotalamus – hipofisis, dan menyebabkan produksi estrogen menurun.<sup>3</sup> Proses ini lebih dikenal dengan nama masa klimakterium yang berbeda pada setiap wanita dan bervariasi antara 40 - 65 tahun. Masa klimakterium terdiri dari masa pramenopause yaitu 4 - 5 tahun sebelum menopause, masa menopause dan masa pasca menopause yaitu 3 - 5 tahun sesudah menopause.<sup>4</sup>

Dengan menurunnya kadar estrogen ini akan menimbulkan kelainan-kelainan organik berupa kulit yang keriput, rambut rontok, vagina kering, rasa panas di wajah, cepat lelah, mudah tersinggung, gangguan tidur, gelisah, jantung berdebar-debar, sakit sendi dan sakit tulang.<sup>4</sup> Kelainan-kelainan pada kulit khususnya di daerah wajah tersebut akan sangat mengganggu penampilan dan rasa percaya diri seorang wanita terutama seorang wanita yang mempunyai puncak karier pada saat mendekati masa klimakterium, berkecimpung dalam bidang sosial atau berhubungan dengan orang banyak apalagi yang eksekutif.

Di Indonesia pada tahun 1990 dimana usia harapan hidup wanita Indonesia sudah mencapai 62,7 tahun, sudah selayaknya perlu mendapat perhatian yang serius karena persentase wanita usia klimakterium akan meningkat.



Pada saat ini telah ditemukan berbagai cara untuk mengatasi kulit keriput pada wajah seperti pemberian obat-obat topikal, oral maupun suntikan dan berbagai pembedahan diantaranya bedah laser, listrik, bedah kimia dan lain-lain.<sup>6</sup> Cara terapi pemberian obat-obatan secara oral, parenteral maupun pembedahan tentu saja tidak lepas dari berbagai hal termasuk efek samping, biaya, ketrampilan dokter dan fasilitas lainnya. Sehingga pemberian terapi secara topikal lebih aman dan lebih diminati oleh pasien karena bila timbul efek samping maka pemberian dapat segera dihentikan, perawatan yang tidak tergantung pada orang lain, dan biaya yang lebih terjangkau.

Pemberian hormon pengganti pada saat ini sedang digalakkan karena hampir dapat mengurangi semua gejala-gejala yang berhubungan dengan penurunan hormon estrogen tersebut. Pemberian HRT tersebut masih sulit diterima secara umum karena terdapat risiko terjadinya kanker payudara dan endometrium, walaupun tidak terbukti. Kendala lain yang sering ditemukan berupa kurangnya pengetahuan pasien tentang HRT, keluhan-keluhan klimakterium yang dianggap sesuatu yang wajar, banyak persyaratan yang harus dipenuhi sebelum menerima HRT, harus minum obat setiap hari dan biaya yang mahal dalam jangka waktu yang lama.<sup>7</sup>

Sampai sekarang masih sedikit perhatian yang diberikan pada keterlibatan estrogen secara topikal terhadap penuaan kulit wanita akibat faktor intrinsik ini. Smith dkk (1994) pada penelitiannya terhadap 18 pasien wanita masa klimakterium, menemukan bahwa pemberian estrogen secara topikal dapat memperbaiki kelenturan kulit tanpa efek samping yang terlihat baik secara klinis maupun melalui pemantauan hormonal.<sup>8</sup> Karena proses menua pada kulit biasanya dimulai pada dekade ke 3 kehidupan (35 tahun),<sup>9,10</sup> dan lebih jelas terlihat pada masa pramenopause, maka harus diusahakan pencegahan terjadinya keriput sebelum timbul atrofi kulit yang ireversibel, yang terjadi pada usia lanjut (di atas 60 tahun) karena telah terjadi fibrosis reseptor hormon estrogen dan kelenjar sebacea rusak akibat hilangnya sel-sel yang bersifat *age-related*.<sup>11</sup>

Di Indonesia sampai saat ini belum pernah ada penelitian mengenai terapi estradiol atau estriol topikal untuk memperbaiki keriput pada masa klimakterium, maka penelitian ini diharapkan dapat menjadi pendekatan baru yang menjanjikan untuk pengobatan penuaan kulit pada wanita dalam memasuki masa perimenopause.

## B. IDENTIFIKASI MASALAH

Apakah kulit keriput di sudut mata pada wanita pramenopause dapat dikurangi dengan pemberian estriol 0,1% topikal selama 12 minggu.

## C. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui efektivitas krem estriol 0,1% pada kulit keriput di sudut mata pada wanita pramenopause. Membuktikan bahwa pemberian krem estriol 0,1% yang diberikan pada kulit wajah wanita pramenopause dapat memperbaiki keriput, elastisitas, dan kelembaban kulit.
2. Mengetahui efek samping yang mungkin terjadi.

## D. MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai wawasan baru atau alternatif pengobatan dan pencegahan keriput pada wajah wanita yang mulai memasuki masa pramenopause.

## E. PEMECAIAN MASALAH

Dalam penelitian ini dilakukan tahapan sebagai berikut :

1. Mempelajari dasar-dasar teori dari kepustakaan
2. Membuat proposal penelitian.
3. Melakukan penelitian dengan rancangan tahapan sebagai berikut :
  - a. Menyaring pasien-pasien wanita yang sudah berusia diatas 40 tahun sampai 65 tahun.
  - b. Melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik kasus-kasus yang memenuhi kriteria penelitian, kemudian dibagi dalam tiga kelompok, yaitu wanita yang termasuk pramenopause, menopause dan pasca menopause.
  - c. Memilih peserta-peserta yang termasuk kelompok pramenopause.
  - d. Melakukan pemeriksaan klinis dalam hal derajat keriput, kekasaran, hiperpigmentasi, dan tumor-tumor yang terdapat pada wajah.

- e. Membuat replika daerah periorbita, foto dokumentasi sebelum pengobatan, memberi krem estriol 0,1% sebagai krem malam, dan krem tabir surya sebagai krem pagi.
- f. Dilakukan kontrol, pemeriksaan klinis, penilaian efek samping setiap 2 minggu dan melakukan replika kedua setelah 1½ bulan pemakaian.
- g. Melakukan kontrol, pemeriksaan klinis, penilaian efek samping dan replika ketiga setelah 3 bulan pemakaian, dan foto dokumentasi yang kedua.
- h. Melakukan analisis statistik terhadap hasil yang diperoleh.
- i. Membuat kesimpulan dan saran
- j. Membuat laporan hasil penelitian.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. PROSES MENUA PADA KULIT

Proses menua pada kulit atau lebih dikenal dengan nama *skin aging* adalah suatu proses alamiah yang akan dialami oleh setiap makhluk hidup. Hal ini disebabkan adanya kemunduran fungsi organ-organ tubuh termasuk kulit.<sup>12</sup> Walaupun demikian proses ini tidak disukai bahkan lebih sering ditakuti kehadirannya terutama oleh kaum wanita. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan perkembangan di bidang kesehatan, maka terlihat adanya peningkatan umur rata-rata hidup, maka akan banyak dijumpai orang-orang dengan usia lanjut menjadi lebih menonjol.<sup>13</sup> Dengan demikian masalah kulit menua akan menjadi masalah juga.

Proses menua pada kulit timbulnya tidak sama pada setiap orang, ada yang sesuai dengan usianya, sedangkan lainnya dapat timbul lebih dini yang disebut proses menua dini (*premature aging*), dan yang timbul lebih lambat yaitu awet muda.<sup>13</sup> Banyak faktor yang berpengaruh pada *skin aging*, yang dikenal dengan nama proses menua intrinsik (faktor dari dalam) dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik tidak banyak yang dapat kita lakukan, karena hal ini merupakan proses biologis yang sangat mendasar dan timbul secara alamiah, seperti faktor genetik (keturunan), hormonal dan rasial dan proses ini tidak dapat dihindari, tetapi dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, masalah hormonal sekarang sudah dapat diperlambat prosesnya dengan cara penggantian hormon. Proses menua ekstrinsik adalah proses menua yang terjadi akibat berbagai faktor dari luar tubuh yang juga dapat menimbulkan penuaan dini, seperti<sup>14</sup>:

1. Faktor lingkungan : sinar matahari, kelembaban udara, suhu udara, dan angin.
2. Cara perawatan yang salah.
3. Faktor lain seperti : penyakit menahun, gizi yang buruk, kebiasaan merokok, stres, pemakaian otot-otot muka yang berlangsung lama, seperti cemberut, mengerutkan kening menyebabkan terbentuknya kerutan.
4. Penurunan berat badan yang terlalu cepat.

Proses menua pada kulit dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling menunjang dan berinteraksi, antara lain :<sup>15</sup>

1. Usia.
2. Genetik.
3. Ekspresi gen dan pengaturnya.
4. Radiasi matahari.
5. Komponen toksik yang berasal dari lingkungan dan diet.
6. Variasi status endokrin.
7. Rangsangan mekanik.

## B. HORMON ESTROGEN

Hormon estrogen termasuk hormon steroid<sup>16</sup> yang mulai diproduksi oleh ovarium wanita pubertas pada masa *menarche* yaitu antara 9-16 tahun (rata-rata 14 tahun),<sup>17</sup> selain itu estrogen juga diproduksi oleh korteks kelenjar adrenal, testis dan plasenta.<sup>16</sup>

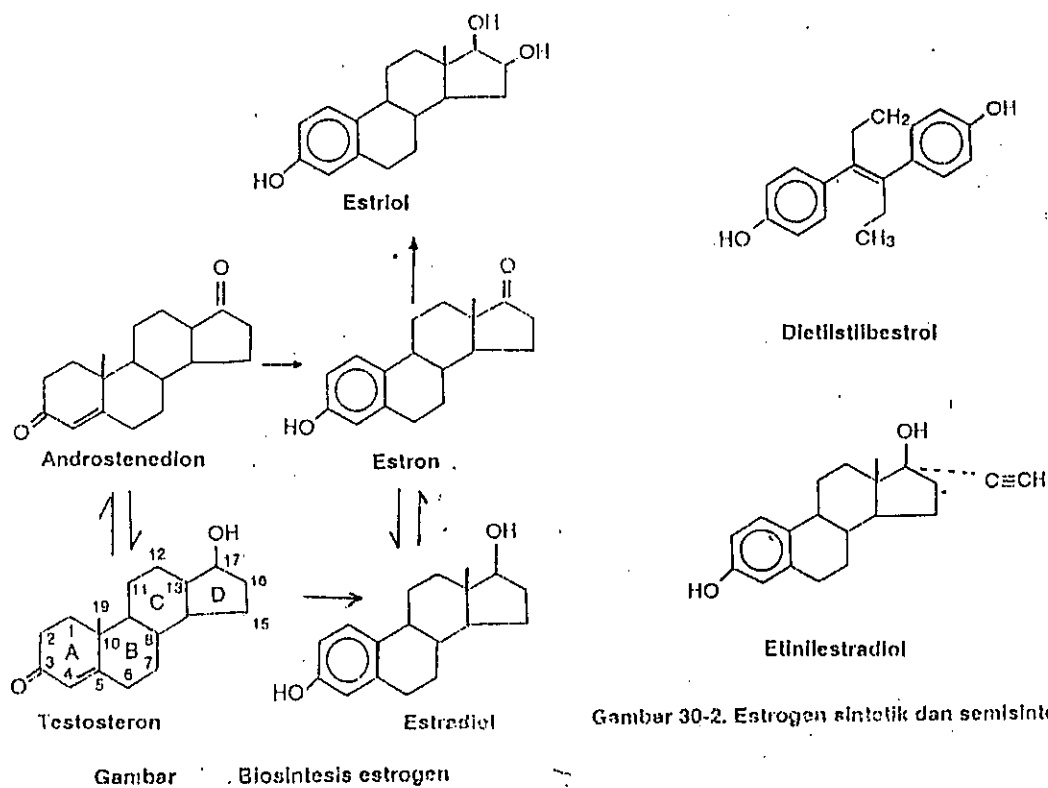
Estrogen disintesis dari kolesterol dan dipengaruhi oleh hormon pemacu folikel (FSH / *Follicle Stimulating Hormone*) dan asetil koenzim A.<sup>16,17</sup> Terdapat 6 jenis estrogen yang dapat diisolasi dari plasma wanita, tetapi hanya 3 jenis dalam jumlah yang bermakna yaitu  $\beta$  estradiol, estron, dan estriol.<sup>18</sup> Oksidasi estradiol menjadi estron dan hidrasi estron menjadi estriol terutama terjadi di hepar.<sup>16</sup> (lihat Gambar 1). Potensi  $\beta$  estradiol 12 kali lipat dibanding estron dan 80 kali lipat dibanding estriol. Estriol secara biologik merupakan estrogen yang lemah. Ketiga jenis estrogen tersebut diekskresikan melalui urin dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukuronat.<sup>18</sup>

Secara umum estrogen dapat digolongkan menjadi 2 golongan yaitu golongan estrogen alamiah dan jenis sintetik. Jenis-jenis estrogen yang beredar adalah : estradiol, estrogen yang terkonyugasi, ester estrogen, etinil estradiol, dan estrone piperazine.<sup>19</sup>

### Mekanisme kerja estrogen di kulit :

Estrogen berikatan dengan reseptor estrogen yang berupa suatu protein. Reseptor tersebut terdapat pada organ-organ target seperti di alat reproduksi (serviks dan vagina), kelenjar payudara, hipofisis, hipotalamus<sup>16</sup> dan kulit.<sup>20</sup> Di kulit estrogen dapat dimetabolisme secara aktif oleh sel-sel target seperti fibroblas, keratinosit-keratinosit basal dan melanosit, dimana sel-sel tersebut bersifat *estrogen-dependent*.<sup>20,21</sup>

Estrogen secara langsung dan tidak langsung terlibat dalam aktivitas sel-sel epidermis (epidermopoetik) dan fibroblas, sehingga defisiensi estrogen dapat mempercepat degenerasi kulit berupa atrofi epidermis, atrofi sel-sel sebacea, penurunan vaskularisasi dermal yang penting untuk nutrisi lapisan dasar epidermis. Penurunan estrogen juga mengurangi polimerisasi kolagen sehingga degradasi kolagen akan dipercepat, sementara sintesis kolagen mungkin berkurang. Akibatnya terjadi degradasi serat-serat kolagen dan juga serat-serat elastin, karena itu defisiensi estrogen akan menurunkan ketebalan kulit dan mukosa,<sup>1,18,22</sup> sehingga kulit terlihat kering, kasar, keriput, bersisik, dan kendur dengan lipatan lipatan kulit yang jelas.<sup>23</sup>



Gambar 1. Biosintesis Estrogen.

Dikutip dari kepustakaan nomor 19

Fungsi estrogen yang lain dalam tubuh adalah :<sup>3</sup>

1. Pada organ seks dapat mempengaruhi ukuran uterus, tuba dan vagina, proliferasi stroma endometrium.
2. Dada : perkembangan stroma jaringan payudara.
3. Tulang : meningkatkan aktifitas osteoblastik.
4. Jaringan lemak : deposit lemak pada subkutan, terutama pada pantat dan punggung.
5. Kelenjar : sekresi kelenjar aksila dan kelenjar sebasea meningkat.

Estrogen dapat diberikan secara oral, intramuskuler, subkutan, implant, gel, *skin patches*, krem, dan *vaginal pessaries*.<sup>24,25</sup> Hampir semua sediaan estrogen mudah diabsorpsi dengan baik oleh saluran pencernaan, mukosa dan melalui kulit yang utuh.<sup>16,26</sup> Di Inggris jenis estrogen yang diizinkan untuk pemakaian topikal adalah estradiol, estriol dan estron. Kadar estradiol dan estriol tidak dibatasi, sedangkan untuk jenis estron dibatasi maksimal 0,004%.<sup>26</sup>

Pemberian estrogen topikal yang dianjurkan adalah jenis-jenis estrogen yang bersifat alamiah seperti estrogen terkonyugasi, estradiol valerat, estradiol termikronisasi, piperazine estron sulfat dll.<sup>27</sup> Pada tahun 1988, Zondek pertama kali meneliti mengenai pemberian estrogen secara topikal pada kulit tikus yang utuh, dan menyimpulkan bahwa estrogen dalam vehikulum lemak dapat melewati kulit dan efeknya sama baik dengan injeksi subkutan. Seperti pada tahun yang sama juga menemukan bahwa estrogen dapat berespon langsung pada jaringan.<sup>28</sup>

Absorpsinya melalui kulit cukup baik sehingga dapat memberikan efek sistemik. Efek samping sistemik akibat pemberian estrogen topikal yang pernah dilaporkan adalah ginekomastia, pubertas prekoks pada anak-anak, dan perdarahan pasca menopause. Sedangkan efek samping topikal adalah : kloasma, *rashes*, dan urtikaria<sup>16,26</sup>

Penelitian mengenai terapi estrogen topikal pernah dilakukan oleh Amy dkk pada tahun 1996 dan juga oleh Brincat dkk pada tahun 1987. Dari hasil penelitian mereka disimpulkan bahwa terapi dengan estriol topikal dapat memperbaiki kelainan-kelainan kulit akibat penurunan hormon estrogen pada wanita klimakterium tanpa adanya efek samping yang terlihat baik secara klinis maupun pada pengukuran hormon estrogen secara laboratoris.<sup>6,29</sup> Pada jenis estradiol ditemukan adanya efek samping ringan yang hanya bersifat lokal seperti gatal, eritem dan 2 pasien mengalami hiperpigmentasi pada pipi (jumlah pasien 18 orang), tapi tidak ditemukan efek samping sistemik yang bermakna, seperti hiperplasi endometrium yang ringan dan nyeri pada buah dada.<sup>30,31</sup>

Sehingga ketakutan akan terjadinya timbunan estrogen pada pemakaian jangka lama kosmetik yang mengandung estrogen adalah tidak tepat.<sup>26</sup>

Pramenopause adalah suatu istilah yang digunakan untuk menunjukkan suatu masa awal dari periode perimenopause yaitu sesudah 40 tahun,<sup>32</sup> atau dapat juga diartikan sebelum menopause. WHO menganjurkan istilah pramenopause dipakai untuk masa 1-2 tahun sebelum menopause.<sup>33</sup>

Perimenopause adalah masa beberapa tahun terakhir sebelum haid terakhir atau periode segera sesudah menopause atau paling sedikit 1 tahun sesudah menopause.<sup>33</sup> Jadi pengertian perimenopause bersifat retrospektif, dimana menstruasi mulai tidak teratur dan mulai terasa *hot flushes* sampai 1 tahun sesudah menopause.<sup>34</sup>

Menopause adalah berhentinya haid, akibat hilangnya fungsi folikel ovarium, kadang-kadang hanya dapat dinilai secara retrospektif, yaitu tidak terdapat haid selama 12 bulan atau lebih. Dengan kata lain, sulit untuk menentukan kapan tepatnya seorang wanita akan mengalami menopause.<sup>32,33</sup>

Pasca menopause adalah periode masa hidup sesudah menopause, jadi pengertian istilah ini *overlaps* dengan istilah perimenopause.<sup>32,33</sup>

Secara keseluruhan masa pramenopause, perimenopause dan pasca menopause disebut masa klimakterium.<sup>32,33</sup>

### Hubungan estrogen dengan menopause

Masa pramenopause seorang wanita mulai saat memasuki usia kira-kira 40 - 45 tahun, dimana fungsi ovariumnya sudah menurun dan mulai timbul ketidak-seimbangan hormonal oleh karena kurangnya reaksi ovarium terhadap hormon gonadotropin yang diproduksi oleh hipofisis untuk memproduksi estrogen.<sup>2,16</sup> Pada saat pramenopause walaupun masih terjadi haid tetapi biasanya tanpa ovulasi, karena kadar estrogennya mulai menurun, hal ini akan berlangsung kira-kira 2-3 tahun, kemudian akan berhenti sama sekali; masa berhenti ini disebut mati haid (menopause).<sup>16</sup> Kadar estrogen yang paling tinggi adalah pada saat masih terjadi ovulasi, yang dapat mencapai 25-100 mcg/hari, sedangkan pada saat menopause kadarnya hanya mencapai 5-10 mcg/hari.<sup>16,21</sup>



## Kelainan kulit pada menopause

Pada saat menopause, dimana ovarium berhenti memproduksi estrogen, maka estrogen masih dapat diproduksi dalam jumlah yang sedikit oleh kelenjar adrenal dan oleh jaringan adiposa, dengan cara aromatisasi androstenedion menjadi estron, yang lebih dominan pada masa menopause. Karena itu pada orang gemuk dapat terjadi hiperestrogenisme lokal, yang tidak dapat terdeteksi dengan cara *plasma assay*, sehingga pada wanita menopause yang gemuk, kulit tampak tidak cepat tua.<sup>21,35</sup> Tanda-tanda kelainan kulit sejalan dengan timbulnya *flushing*. Jadi proses penuaan kulit akibat tidak adanya estrogen sesuai dengan penuaan secara kronologis, dan mulai jelas terlihat pada masa pramenopause. Lokasi proses penuaan yang paling jelas terlihat adalah pada kulit di wajah dan di dorsum / punggung tangan, karena di lokasi tersebut terdapat reseptor estrogen yang lebih banyak.<sup>21,36</sup> Keadaan tersebut merupakan tanda awal dari proses penuaan kulit yang biasanya dimulai pada umur 40 tahun (pramenopause), karena itu perlu dilakukan perawatan khusus untuk kulit sesudah berumur 40 tahun.<sup>36,37</sup>

## Defisiensi estrogen

Defisiensi estrogen menyebabkan fungsi fibroblas pada dermis berkurang, sehingga semua komponen dari matriks ekstraseluler yang disintesis oleh fibroblas seperti kolagen, serabut elastin, dan substansi dasar akan berkurang, dengan akibat sebagai berikut :<sup>21,38</sup>

- (i) Terjadi penipisan kulit secara primer akibat berkurangnya jumlah kolagen. Brincat dkk menyimpulkan penipisan kulit terjadi sebesar 1-2 % per tahun.
- (ii) Berkurangnya elastisitas kulit, dimana pada awal menopause sudah terjadi degenerasi serabut-serabut elastin.
- (iii) Akhirnya sintesis fibroblastik berupa substansi dasar makroprotein terhenti, terutama asam hialuronik yang dapat mengikat air, sehingga menimbulkan dehidrasi dermis.

Kelainan yang terjadi pada epidermis akibat defisiensi estrogen akan menurunkan aktifitas mitosis sel-sel keratinosit basal. Hal tersebut akan menimbulkan atrofi epidermis. Kulit yang rapuh dan atrofi ini juga tidak terlindung oleh lapisan hidrofilik permukaan akibat sekresi sebum yang menurun, dengan demikian barrier stratum korneum tidak efektif sehingga kulit mudah terkena iritasi dan mudah terjadi eksema.<sup>38</sup>

## Kelainan pigmentasi, melasma dan hubungan estrogen dengan pigmentasi

Warna kulit manusia ditentukan oleh berbagai faktor, selain faktor pigmen, tebal tipisnya kulit, kelembaban dan derajat vaskularisasi turut memegang peranan.<sup>39</sup>

Sistem pigmentasi kulit diatur oleh unit melanin epidermal. Masing-masing unit tersebut terdiri dari 1 melanosit dan 20–36 keratinosit.<sup>39,40</sup> Proses pembentukan melanin terjadi di dalam melanosom yang terdapat dalam melanosit. Melanosit terdapat di epidermis dan dermis.<sup>39</sup>

Dalam proses melanogenesis terdapat dua tahap penting :<sup>39</sup>

1. Sintesis melanosom :
  - pembentukan melanosom
  - melanisasi melanosom
  - sekresi atau transfer melanosom
2. Degradasi melanosom.

Intensitas warna kulit secara fundamental ditentukan oleh hal-hal tersebut di atas. Warna kulit akibat aktivasi melanin pada paparan sinar matahari, dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu :<sup>40,41</sup>

1. Warna kulit konstitutif, yang ditentukan secara genetik, dapat dilihat pada kulit yang tertutup pakaian.
2. Warna kulit fakultatif merupakan warna kulit yang dipengaruhi oleh paparan sinar matahari, faktor hormonal dan sebagainya.

Sinar ultraviolet yang bergelombang agak panjang dan sinar terlihat (320-700 nm) merupakan penyebab melanogenesis, tetapi yang bergelombang lebih pendek (290-320 nm) masih merupakan inisiator efektif untuk melanogenesis.<sup>40</sup>

### Hormon dan melanogenesis<sup>41</sup>

\* Pengaruh hormon-hormon dalam pigmentasi melanin pada manusia dan mamalia lainnya sangat nyata (Snell, 1967). Cara bekerja hormon-hormon tersebut pada tingkat seluler masih agak kabur seperti :

#### 1. *Melanocyte Stimulating Hormon (MSH)*

Pemberian MSH menyebabkan hiperpigmentasi nyata pada kulit, dimana terjadi peningkatan melanosom dan dendrit-dendrit melanosit yang mengalami melanogenesis, sehingga terjadi penyebaran melanosom dan proses melanogenesis meningkat diikuti transfer ke keratinosit-keratinosit.

## 2. Estrogen dan Progesteron

Snell (1967) melaporkan adanya pengaruh hormon estrogen dan progesteron pada wanita hamil karena meningkatnya jumlah melanosit yang aktif

## 3. Glutation (GSH)

Glutation yang tereduksi merupakan inhibitor normal terhadap melanogenesis.

Interaksi antara sinar matahari dan hormon-hormon dalam melanogenesis.<sup>42</sup>

Perubahan warna kulit fakultatif yang disebabkan oleh perubahan-perubahan hormonal terdapat pada penyakit Addison, kehamilan atau pemakaian kontrasepsi oral / sistemik. Hiperpigmentasi ini diperburuk oleh penyinaran sinar matahari secara langsung.

Interaksi sinar matahari dan hormon-hormon terjadi di perifer, kemudian secara bersama-sama mempengaruhi metabolisme melanin di dalam unit melanin epidermal.<sup>40</sup>

## MELASMA

Melasma berasal dari bahasa Yunani, melas yang berarti hitam dan dimaksudkan sebagai suatu hipermelanosis pada muka dan kadang pada leher, umumnya simetrik, berwarna coklat muda sampai coklat tua. Melasma disebabkan oleh berbagai sebab, dan dapat merupakan proses fisiologik dan patologik, sedangkan patogenesisnya belum jelas.<sup>40</sup>

### Patogenesis melasma:

Patogenesis melasma belum diketahui dengan pasti. Faktor-faktor yang berpengaruh antara lain :<sup>43</sup>

1. Sinar ultra violet : sinar ultra violet akan merusak gugusan sulfhidril yang merupakan penghambat enzim tirosinase, sehingga dengan adanya sinar ultra violet, enzim tirosinase bekerja secara maksimal dan memacu proses melanogenesis.
2. Hormon : hormon estrogen, progesteron, dan MSH diduga menyebabkan melasma, tetapi kadarnya tidak selalu meninggi pada orang dengan melasma. Hormon estrogen berpengaruh langsung pada melanosit, terbukti dari pemberian estrogen topikal pada puting susu akan menimbulkan hiperpigmentasi. Tetapi beberapa peneliti menyatakan jarang ditemukan melasma pada wanita menopause yang diberikan terapi estrogen.
3. Obat-obat sistemik : klorpromazin, klorokuin, sitostatika, minosiklin dan arsen inorganik dapat tertimbun dalam lapisan dermis bagian atas secara kumulatif, dan dapat merangsang melanogenesis.

4. Kosmetika : penggunaan kosmetika yang mengandung parfum, zat warna atau bahan tertentu dapat menyebabkan fotosensitivitas, sehingga dapat menimbulkan hiperpigmentasi bila terpapar sinar matahari.

### Tabir Surya

Tabir surya adalah substansi yang formulanya mengandung senyawa kimia dengan kemampuan : mencrap, menghamburkan, atau memantulkan energi surya yang mencapai kulit manusia yang diolesi substansi tersebut.<sup>44,45</sup>

Tabir surya dapat melindungi kulit dari efek pajanan sinar ultraviolet A, B , maupun sinar terlihat,<sup>46</sup> sehingga dapat mencegah terjadinya hiperpigmentasi (*freckles* dan *melasma*) yang disebabkan oleh sinar ultraviolet A. Tabir surya juga dapat mencegah terjadinya interaksi sinar ultraviolet dan estrogen yang dapat menimbulkan dan memperberat keadaan hiperpigmentasi.<sup>47,48</sup>

Sinar matahari dapat mempercepat proses penuaan pada wanita menopause, sehingga pada wanita perimenopause dianjurkan selalu memakai tabir surya.<sup>21</sup>

### Manfaat pemberian estrogen topikal pada kulit wanita pramenopause

Jenis estrogen topikal yang pernah diteliti untuk terapi topikal adalah estriol dan estradiol. Krem vagina estriol telah terbukti dapat mengatasi keluhan lokal pada urogenital dalam 2-3 minggu. Schmidt dkk melakukan penelitian terhadap 18 wanita perimenopause, dengan pemberian topikal estriol 0,3 % dibanding dengan estradiol 0.01%, ditemukan bahwa pemberian estradiol dan estriol secara topikal dapat memperbaiki kelainan kulit seperti ukuran pori yang mengecil, perataan keriput, perbaikan vaskularisasi, dan elastisitas kulit (Tabel 1 ).<sup>6</sup>

Tabel 1. Perbandingan Hasil Estradiol 0,01% dengan Estriol 0,3 %

PARAMETER	ESTRADIOL 0,01%	ESTRIOL 0,3%
Elastisitas / Kekencangan / Vaskularisasi	7 – 8 minggu	6 minggu
Perataan Keriput	16 minggu	15 minggu
Ukuran Pori	19 minggu	13 minggu

Dikutip dari kepustakaan nomor 6

Punnonen dkk melakukan penelitian dengan pemberian estriol topikal dibanding dengan plasebo menyimpulkan bahwa estriol topikal dapat memperbaiki struktur serabut elastin dan menunjukkan adanya proliferasi seluler dan penebalan epidermis, sedangkan Bentley menyimpulkan terjadi peningkatan asam hialuronat dermis 7-8 kali lipat dan peningkatan hidrasi kulit.<sup>21</sup>

#### Saat pemberian hormon estrogen topikal

Pemberian estrogen topikal ini dapat bersifat sebagai terapi juga dapat sebagai profilaksis. Profilaksis ini dapat mulai diberikan pada orang yang baru menopause atau pada wanita dengan kadar estrogen yang subnormal. Brincat pada penelitiannya mendapatkan bahwa pemberian estrogen baik secara implant atau subkutan selama 6 bulan dapat menambah jumlah kolagen kulit. Penambahan jumlah kolagen ini terbatas pada wanita yang sudah mengalami menopause beberapa tahun sebelumnya, tetapi pada wanita pramenopause dapat mengembalikan / menyembuhkan jumlah kolagen kulit.<sup>21</sup>

Karena proses menua pada kulit biasanya dimulai pada dekade ke tiga kehidupan (35 tahun),<sup>9,10</sup> dan lebih jelas terlihat pada masa perimenopause, maka harus diusahakan pencegahan terjadinya keriput sebelum timbul atrofi kulit yang ireversibel, yang terjadi pada usia lanjut (di atas 60 tahun), karena telah terjadi fibrosis reseptor hormon estrogen dan kerusakan kelenjar sebacea akibat hilangnya sel-sel, yang bersifat *age-related*.<sup>11</sup>

#### FORMULASI SEDIAAN

##### 1. KREM MALAM

Krem malam dibuat dengan menggerus tablet estriol (a 2 mg) dalam krem dasar.

Komposisi krem dasar :

- R/ - Estriol 0,1 %
- PGE-40 stearat 5%
- Glyseril 2,5%
- Asam stearat 5%
- Parafin liquidum 10%
- Nipasol 2%
- Aquadest ad 100

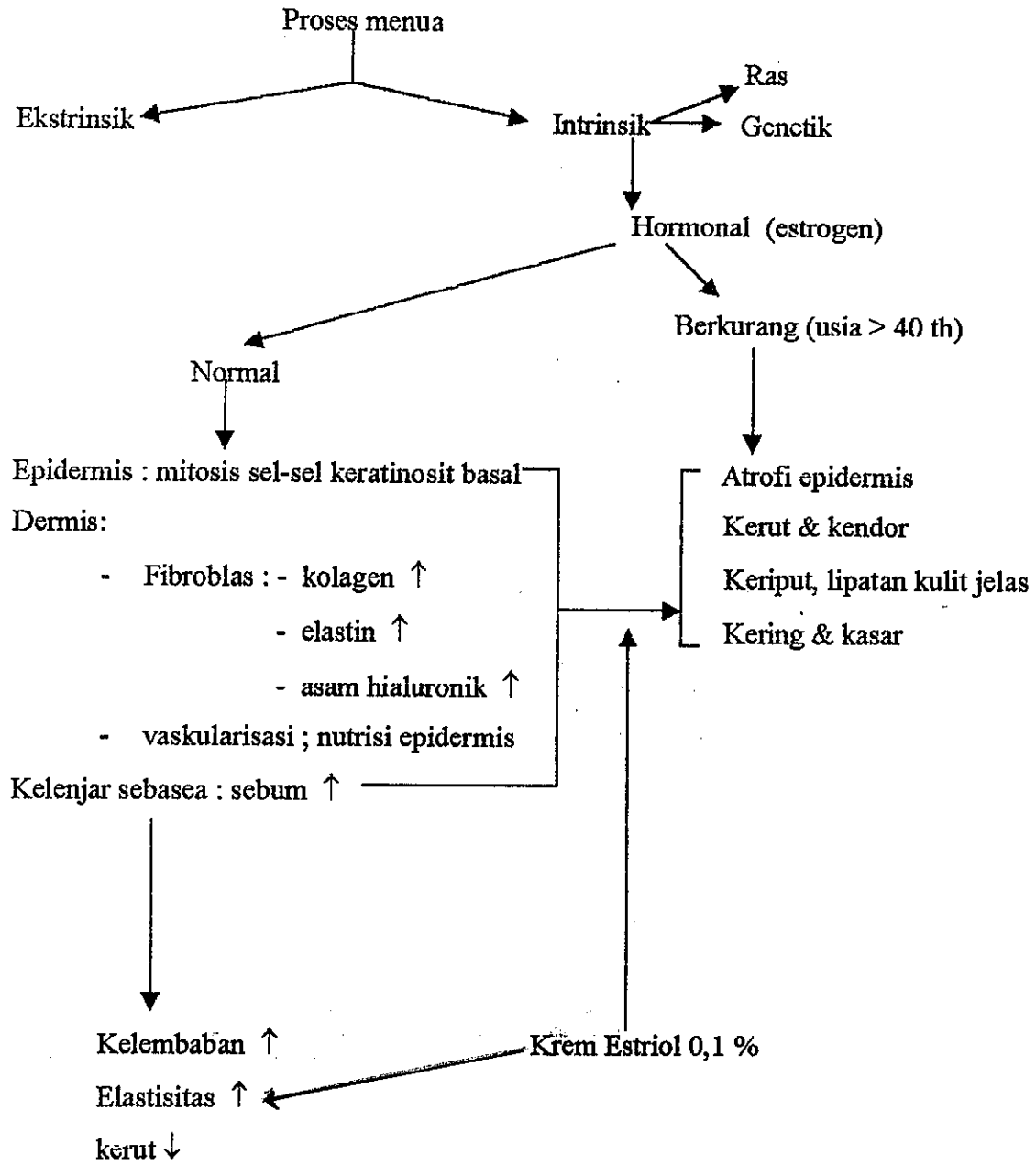
##### 2. KREM PAGI : Paraforkrem (PT.ROI)

### **BAB III**

### **HIPOTESIS**

Krem estriol 0,1 % yang diberikan selama 12 minggu dapat memperbaiki elastisitas, kelembaban dan keriput pada kulit di sudut mata wanita pramenopause.

## BAB IV KERANGKA DASAR PENELITIAN



## **BAB V**

### **METODOLOGI**

#### **A. RANCANGAN PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental tanpa kontrol  
(*One Group Pre and Post Test*)

#### **B. TEMPAT PENELITIAN**

1. Penelitian ini dilakukan di sub-bagian kosmetik medik Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi - Semarang.
2. Puskesmas Tambak aji, Puskesmas Purwoyoso, dan Puskesmas Ngalian.

#### **C. WAKTU PENELITIAN**

Penelitian dilakukan mulai tanggal 1 Agustus 1998 sampai 15 Desember 1998

#### **D. KETENTUAN DIAGNOSIS**

Diagnosis dilakukan berdasarkan :

**\* Anamnesis :**

- Umur 40-65 tahun
- Keluhan keriput pada wajah
- Pendidikan, pekerjaan
- Gejala-gejala klimakterium
- Riwayat haid
- Jumlah anak
- Riwayat pemakaian obat Keluarga Berencana hormonal
- Riwayat pemakaian krem malam, kosmetik lainnya
- Riwayat kelainan pigmen / melasma pada wajah
- Riwayat menderita keganasan pada urogenital, payudara



- Riwayat penyakit alat dalam
- Riwayat kulit yang sensitif
- Riwayat gangguan keseimbangan hormon
- Riwayat kelainan pada pemeriksaan *Pap smear*

\* Pemeriksaan fisik :

- Adanya keriput halus yang jelas terlihat pada waktu tidak bergerak di sudut mata
- Ada tidaknya hiperpigmentasi / melasma pada pipi, dahi, dagu
- Elastisitas kulit/
- kelembaban
- Adanya pembesaran kelenjar multipel pada aksila, inguinal
- Ada tidaknya tumor pada abdomen, payudara

## E. BAHAN PENELITIAN

### E.1. Populasi penelitian :

Sebagai subjek penelitian adalah wanita berusia 40-65 tahun yang berobat di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, Puskesmas Tambak Aji, Puskesmas Ngalian dan Puskesmas Purwoyoso, dan bersedia ikut dalam penelitian.

### E.2. Sampel penelitian

Sebagai sampel penelitian adalah penderita yang berobat selama periode Agustus, September dan Oktober 1998 yang memenuhi kriteria.

### E.3. Kriteria sampel :

#### a. Wanita yang diikuti-sertakan pada penelitian ini adalah :

- Wanita berumur di atas 40 tahun dan yang belum mengalami menopause.
- Memenuhi kriteria diagnosis berdasarkan pemeriksaan klinis.
- Bersedia mematuhi persyaratan yang ada, dan kontrol setiap 2 minggu, dan sampai 3 bulan kemudian.

- Bersedia untuk mengikuti pemeriksaan sesuai dengan ketentuan penelitian dan mengikuti jadwal sesuai rencana penelitian, dan menandatangani *informed consent*.
- b. Wanita yang tidak diikutsertakan dalam penelitian ini bila :
- Penderita dengan riwayat keganasan pada payudara dan urogenital baik diri sendiri maupun keluarga.
  - Penderita yang sedang memakai kontrasepsi hormonal
  - Penderita dengan riwayat kulit yang sensitif
  - Penderita dengan melasma yang luas
  - Memakai krem malam merek lain pada saat penelitian
  - Memakai pelembab merek lain selain dari penelitian

## F. VARIABEL PENELITIAN

### F.1. Macam variabel :

Variabel yang akan diteliti adalah :

1. Umur.
2. Premenopause, menopause, pasca menopause, usia *menarche*.
3. Jumlah anak.
4. Pendidikan.
5. Pekerjaan.
6. Gejala-gejala klimakterium.
7. Riwayat haid.
8. Riwayat pemakaian obat KB hormonal.
9. Riwayat pemakaian krem malam, kosmetik lainnya.
10. Riwayat kelainan pigmen / melasma pada wajah.
11. Riwayat menderita keganasan pada urogenital, payudara.
12. Riwayat penyakit alat dalam.
13. Riwayat kulit yang sensitif.
14. Riwayat gangguan keseimbangan hormonal.
15. Riwayat kelainan pada pemeriksaan *Pap smear*.
16. Ada atau tidaknya perbaikan klinis dalam hal jumlah keriput / derajat keriput, kelembaban, elastisitas, dan kelainan pigmen yang timbul.
17. Ada atau tidaknya pengurangan keriput di sudut mata.

## F.2. Cara mendapatkan variabel

- Anamnesis untuk mengisi kuesioner
- Penyaringan pasien pramenopause
- Pemeriksaan fisik
- Membuat replika.

## G. BATASAN OPERASIONAL

1. Jenis kelamin : perempuan.
2. Umur :  $\geq 40$  tahun dan yang belum mengalami menopause.
3. Pendidikan :
  - SD : Yang pernah mendapat pendidikan formal dari kelas II s/d VI.
  - SMP / SMA / SMEA : Pernah mencapai pendidikan SMP / SMA / SMEA.
  - Akademi : Pernah mencapai pendidikan akademi atau sampai selesai.
  - Sarjana : pendidikan formal terakhir yang diperoleh.
4. Pekerjaan : kegiatan formal atau kegiatan sehari-hari yang dilakukan.
5. Jumlah anak : jumlah anak yang pernah dilahirkan.
6. Usia *menarche* : usia pertama kali mendapatkan haid.
7. Usia pramenopause :
  - haid sudah tidak teratur.
  - $\geq 40$  tahun.
  - $\leq 40$  tahun dengan gejala klimakterium.
8. Usia menopause : sudah 1 tahun tidak mendapatkan haid (retrospektif).
9. Riwayat Haid :
  - tidak teratur : bila tidak tiap bulan mendapat haid dengan batasan 28-32 hari, jumlahnya yang sedikit, dan kurang dari 3 hari.
  - banyak : lebih dari 7 hari dan sehari ---kali ganti kain.
10. Riwayat kontrasepsi : riwayat kontrasepsi hormonal baik oral maupun implan yang pernah digunakan
11. Kegiatan rutin :
  - terpapar : kegiatan di luar rumah pada siang hari, sehingga terkena sinar matahari.

- tidak terpapar : kegiatan siang di dalam rumah sehingga tidak terpapar sinar matahari.
- 12. Kebiasaan memakai tabir surya : memakai tabir surya setiap hari, minimal SPF 15.
- 13. Kebiasaan memakai pelembab : memakai pelembab setiap hari
- 14. Penyakit sistemik yang pernah diderita : Diabetes mellitus, Penurunan berat badan yang drastis.
- 15. Kelainan pigmentasi : dinilai pada kedua sisi wajah, diberi nilai 0 – 3 :
  - Nilai 0 : tidak terdapat hiperpigmentasi.
  - Nilai 1 : lokasi setempat, warna coklat muda.
  - Nilai 2 : lokasi setempat warna coklat tua.
  - Nilai 3 : lebih dari 50 % pipi berwarna coklat.
- 16. Kelembaban pada kulit : lokasi dinilai pada sisi kanan wajah dan diberi nilai 0 – 3 :
  - Nilai 0 : inspeksi dan palpasi teraba halus.
  - Nilai 1 : inspeksi tampak halus, palpasi kasar / kering.
  - Nilai 2 : inspeksi dan palpasi teraba kering dan kasar.
  - Nilai 3 : kulit kasar dan kering.
- 17. Keriput pada wajah, dinilai secara klinis pada sisi kanan wajah dan diberi nilai 0 – 3
  - Nilai 0 : tidak tampak keriput.
  - Nilai 1 : keriput halus pada sudut mata bila otot mimik berkontraksi
  - Nilai 2 : keriput halus pada sudut mata
  - Nilai 3 : keriput jelas terlihat pada sudut mata.
- 18. Elastisitas : dinilai dengan menekan ujung jari pada daerah pipi kanan sedikit digerakkan, dan diberi nilai 1 – 3 :
  - Nilai 1 : baik / kenyal
  - Nilai 2 : agak kendor
  - Nilai 3 : terasa kendor / mudah digerakkan

19. Kriteria perbaikan klinis :

Kriteria dinilai dari perbaikan kelembaban, elastisitas, keriput, pada minggu ke 6 dan ke 12 setelah diberi krem malam dan krem pagi

- sangat baik : perbaikan nilai dan perataan garis kerut utama
- baik : perbaikan nilai
- sedang : tetap
- kurang : tidak ada perbaikan

20. Jumlah keriput berdasarkan replika dihitung dari replika sudut mata kanan.

Kriteria perbaikan keriput secara objektif :

- sangat baik : 75 - 100 % keriput berkurang
- baik : 50 - 74,9% keriput berkurang
- sedang : 25 - 49,9 % keriput berkurang
- kurang : < 24,9% keriput berkurang
- buruk : jumlah keriput tetap atau bertambah.

21. Efek samping : efek samping dinilai secara subyektif dan objektif.

\* Efek samping lokal :

- eritem : keluhan timbul kemerahan sesudah memakai krem malam
- gatal : terasa gatal setelah memakai krem malam
- hiperpigmentasi : kelainan pigmentasi baik dinilai secara obyektif maupun subyektif. Secara obyektif dinilai sesuai dengan kriteria hiperpigmentasi dan secara subyektif bila pasien mengeluh wajahnya kelihatan berwarna lebih gelap atau disertai dengan kelainan pigmen pada wajah.

\* Efek samping sistemik :

- gangguan haid selama memakai estriol secara topikal, pusing, mual
- terasa kencang di payudara

## H. ALAT PENELITIAN

Alat yang digunakan untuk melakukan penelitian adalah :

1. Status penderita
2. Surat pernyataan bersedia ikut penelitian
3. Kamera dan film

4. Perlengkapan untuk melakukan penelitian : lembaran lilin, alginat (GC), gipseum, kapur, *cleansing*, susu pembersih, kapas, sendok, spatula, mangkok.
5. Krem estriol 0,1% dan krem tabir surya.

## I. CARA KERJA

- a. Penderita yang memenuhi syarat untuk penelitian dibuatkan status klinis dan diberi nomor urut 1 s/d 30
- b. Diterangkan terlebih dahulu sistem penelitian, cara kerja dan efek samping yang mungkin timbul selama pengobatan.
- c. Menandatangani surat persetujuan ikut penelitian (*informed consent*)
- d. Menjelaskan tentang maksud, cara, efek, hasil penelitian, dan efek samping yang mungkin timbul selama penelitian.
- e. Menganjurkan untuk tidak memakai krem malam, serta kosmetik lain selama ikut penelitian.
- f. Mengingatkan untuk selalu dan jangan lupa memakai tabir surya setiap pagi atau waktu keluar rumah pada jam 9.00 – 15.00.
- g. Melakukan pemeriksaan fisik secara umum
- h. Pemeriksaan untuk mengetahui keadaan klinis, hiperpigmentasi dan derajat keriput
- i. Membuat foto dokumentasi peserta sebelum dan sesudah penelitian
- j. Dilakukan pemeriksaan jumlah keriput dengan replika sesudah dibersihkan dengan astringen dan susu pembersih standar dari bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK-UNDIP.

Cara membuat replika :

- Pasien duduk dengan posisi kepala agak dimiringkan ke kiri, mata terpejam santai. Kulit sekitar sudut mata dibersihkan dengan susu pembersih dan astringen. Campurkan satu sendok alginat dalam mangkok dan diberi satu sendok akuades, diaduk rata dengan kekentalan yang cukup, lalu campuran diletakkan pada lempengan lilin, dan ditempelkan pada sudut mata. Tunggu sampai keras, lalu diangkat dan diisi dengan gipseum kemudian setengah kering dilapisi dengan kapur diatasnya.
- k. Diperiksa dan dicatat keriput yang lainnya pada wajah secara klinis.

- l. Semua penderita diterapi dengan krem estriol 0,1 % sebagai krem malam, dan pada paginya diberi pelembab / tabir surya, dan penderita tidak memakai pelembab atau \* obat-obat yang mempengaruhi keriput yang dapat mengganggu penilaian.
- m. Penderita kontrol setiap 2 minggu. Dan dilakukan pemeriksaan replika ulang pada 6 minggu dan 12 minggu sesudah terapi, dan pada minggu ke 12 dilakukan dokumentasi ulang.

#### **J. CARA PENILAIAN DAN EVALUASI**

- a. Setiap kali kunjungan / kontrol penderita ditanyakan mengenai efek samping berupa gatal, eritem, hiperpigmentasi, penilaian penderita mengenai keadaan kulitnya.
- b. Dilakukan pengukuran dan pemeriksaan kulit seperti pada saat kunjungan pertama.
- c. Pemeriksaan status generalisata setiap bulan.
- d. Anamnesis mengenai keluhan gangguan hormonal seperti pusing, mual, buah dada terasa kencang, gangguan haid.

#### **K. TERMINASI PENELITIAN**

1. Uji klinik dihentikan bila ada keluhan efek samping seperti gejala hiperpigmentasi yang menyeluruh, oligomenore, buah dada terasa kencang yang mengganggu, pusing dan mual yang bukan disebabkan oleh kelainan organik lainnya.
2. Penelitian selesai :  
Penelitian selesai bila sudah diselesaikan sesuai dengan jadwal (12 minggu).

#### **L. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA.**

Data dari status penderita ditabulasi dan dinilai secara statistik.

Data disajikan secara statistik, dan semua data diolah dan dianalisa melalui program komputer statistik.

Pengujian hipotesa dengan : tes Friedman

Bila  $P > 0,05$  : perbedaan tidak bermakna

Bila  $P < 0,05$  : terdapat perbedaan bermakna

Bila  $P < 0,01$  : terdapat perbedaan sangat bermakna

## BAB VI HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan dilakukan terhadap 86 penderita wanita, umur antara 40 – 65 tahun. Wanita pramenopause yang memenuhi syarat untuk penelitian ini berjumlah 32 orang (n = 32)

### A. KARATERISTIK PENDERITA

Tabel 1. Distribusi umur penderita berdasarkan kriteria pramenopause, menopause, perimenopause dan pascamenopause.

Umur (Thn)	Pramenopause	Menopause	Perimenopause	Pascamenopause
40 – 44	1	0	0	0
45 – 49	14	1	3	6
50 – 54	19	0	9	13
55 – 59	4	0	1	11
> 6	0	0	0	4
Jumlah	38	1	13	34

Sebanyak 86 Penderita yang diseleksi dalam penelitian ini dibagi dalam beberapa kelompok sesuai dengan umur pramenopause sebanyak 38 orang (44,19%), bervariasi dari umur 40 – 59 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa wanita pramenopause yaitu kelompok wanita yang berusia sesudah 40 tahun atau 1-2 tahun sebelum menopause.<sup>32,33</sup> Kelompok umur menopause yang memenuhi syarat hanya 1 orang, yaitu sesuai dengan kriteria menopause adalah wanita yang tidak mendapatkan haid selama 12 bulan, pada penelitian ini hanya ditemukan 1 penderita karena memang sulit untuk menentukan kapan tepatnya seorang wanita akan mengalami menopause dan kadang hanya dapat dinilai secara retrospektif.<sup>32,33</sup> Pada kelompok perimenopause yang berkisar antara umur 45-59 tahun ditemukan sebanyak 13 orang (15,12%), dalam makalah ini wanita yang dimasukkan dalam kelompok perimenopause adalah semua wanita yang sudah lebih dari 1 bulan dan kurang dari 12 bulan sudah tidak mendapatkan haid, sesuai dengan kepustakaan batasan pengertian usia perimenopause sampai sekarang masih dianggap bersifat retrospektif (19). Yang terakhir adalah kelompok usia pascamenopause yaitu kelompok wanita yang sudah tidak mendapatkan haid lebih dari 12 bulan, ditemukan sebanyak 34 orang (39,54%).<sup>33</sup>



Tabel 2. Distribusi wanita dengan umur menopause berdasarkan retrospektif

Umur Menopause	Jumlah
40 – 44	3
45 – 49	14
50 – 54	12
55 – 59	3
Jumlah	32

Tabel 2 tersebut menggambarkan kelompok wanita usia menopause yang didapatkan dari anamnesis (penilaian retrospektif dan yang masih diingat oleh pasien) terhadap 34 penderita yang sudah mengalami pascamenopause yang terdapat pada tabel 1. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa untuk mendapatkan usia wanita menopause yang tepat sering berdasarkan data retrospektif.<sup>33</sup>

Tabel 3. Rata-rata umur wanita menopause berdasarkan perhitungan statistik

Umur Responden (Th)	N	Minimum	Maksimum	Mean	Std Deviasi
	32	37	61	46,47	4,24

Dari data Tabel 2 di atas, sesudah diolah secara statistik didapatkan bahwa rata-rata umur menopause wanita yang terdapat dalam penelitian ini adalah  $46,5 \pm 4,2$  tahun (42,3 – 50,7 tahun). Menurut kepustakaan, usia menopause tiap wanita bervariasi dan berkisar antara 40-65 tahun.<sup>4</sup>

Tabel 4. Distribusi penderita usia menarche yang diketahui

Umur	Jumlah	%
11	2	2,82
12	9	12,68
13	13	18,31
14	16	22,54
15	17	23,94
16	5	7,04
17	7	9,86
18	0	0
19	1	1,41
20	1	1,41

Wanita yang usia menarchenya diketahui dari 71 penderita didapatkan usia yang paling banyak adalah sekitar 14-15 tahun (22,54 % dan 23,94%), usia tersebut diperkirakan terjadi pada wanita sekitar 45-50 tahun yang lalu. Menurut kepustakaan usia *menarche* adalah berkisar antara 9-14 tahun dengan rata-rata 14 tahun,<sup>17</sup> hal ini mungkin dapat disebabkan oleh perbaikan gizi dimasa sekarang.

Tabel 5. Distribusi menurut umur wanita kelompok usia pramenopause yang memenuhi kriteria penelitian (n = 32)

Karakteristik Umur (Tahun)	Jumlah	%
40 – 44	10	31,25
45 – 49	17	53,13
50 – 54	4	12,5
55 – 59	1	3,12
Jumlah	32	100%

Umur penderita yang ikut dalam penelitian ini berkisar antara 40-59 tahun, paling banyak pada kelompok umur 45-49 tahun. Enam dari wanita kelompok usia pramenopause yang tidak dimasukkan dalam penelitian ini karena 4 menderita melasma dengan nilai 3 sesuai kriteria penelitian dan 2 dengan alasan non medis.

**Tabel 6. Distribusi penderita berdasarkan tingkat pendidikan**

Pendidikan	Jumlah	%
SD	4	12,5
SLTP	6	18,75
SMA / SMEA	5	15,63
Akademi	14	43,75
Sarjana	3	9,37

Penderita yang ikut dalam penelitian ini yang terbanyak (43,75%) berpendidikan akademi.

**Tabel 7. Distribusi penderita menurut jenis kendaraan yang digunakan (n = 32)**

Karakteristik Jenis Kendaraan	Jumlah	%
Terbuka	17	53,125
Tertutup	15	46,875

Penderita yang menggunakan kendaraan terbuka-sebanyak 53,125% dan yang memakai kendaraan tertutup sebanyak 46,875% untuk sarana transportasi sehari-hari.

**Tabel 8. Distribusi penderita berdasarkan pemakaian tabir surya (n = 32)**

Pemakaian Tabir Surya	Jumlah	%
Tidak memakai	22	68,75
Kadang-kadang	2	6,25
Teratur	8	25
Jumlah	32	100%

Penderita yang terbanyak adalah yang tidak memakai tabir surya yaitu 68,75 % dan hanya 25% yang teratur memakai tabir surya, sedangkan 6,25% memakai tabir surya kadang-kadang atau tidak teratur.

## PENGAMATAN KLINIS DAN OBJEKTIF SEBELUM, SELAMA, DAN SETELAH PENGOBATAN

### A. JUMLAH KERUT

Tabel 9. Distribusi jumlah kerut berdasarkan replika pada kunjungan I, II dan III

Kunjungan	Mean Rank Jumlah kerut
I	2,53
II	2,16
III	1,31

Tabel 9 memperlihatkan persentasi perbaikan jumlah kerut untuk seluruh kelompok umur wanita yang diterapi selama 12 minggu dengan krem estriol 0,1 % adalah :

$$\frac{(2,53 - 1,31)}{2,53} \times 100 \% = 48,22 \%$$

Perbaikan jumlah kerut sebesar 48,22 % dalam penelitian ini termasuk kategori perbaikan sedang (25-49,9 %)

**Tabel 10.** Persentasi perbaikan kerut di sudut mata pada wanita pramenopause yang diterapi dengan estriol 0,1% selama 12 minggu berdasarkan kelompok umur

Kel. umur (th)	Jumlah kerut	N	Minimum	Maksimum	Mean	Std Deviasi
40 – 44	Kunjungan I	10	6	13	10,20	2,20
	Kunjungan II	10	5	14	9,50	2,76
	Kunjungan III	10	3	12	7,50	3,10
	Valid N (listwise)	10				
45 – 49	Kunjungan I	16	4	19	10,94	3,79
	Kunjungan II	16	2	14	9,63	3,40
	Kunjungan III	16	1	12	7,38	3,20
	Valid N (listwise)	16				
50 – 54	Kunjungan I	4	5	14	9,75	4,92
	Kunjungan II	4	5	14	8,00	4,08
	Kunjungan III	4	6	11	8,00	2,45
	Valid N (listwise)	4				

Dari hasil perhitungan berdasarkan statistik diskriptif ditemukan bahwa persentasi perbaikan jumlah kerut sesudah terapi dengan krem estriol 0,1% selama 12 minggu berdasarkan umur adalah :

1. Kelompok umur 40 – 44 tahun adalah :  $(10,20 - 7,5) : 10,20 \times 100 \% = 26,47 \%$
2. Kelompok umur 46 – 49 tahun adalah :  $(10,94 - 7,38) : 10,94 \times 100\% = 32,54\%$
3. Kelompok umur 50 – 54 tahun adalah :  $(9,75 - 8,0) : 9,75 \times 100\% = 17,95\%$

Dari hasil perbaikan persentasi perbaikan jumlah kerut berdasarkan umur didapatkan bahwa perbaikan kerut berturut-turut sebagai berikut :pada kelompok umur 46 – 49 tahun (32,54%), kelompok umur 40-44 tahun (26,47%), dan kelompok umur 50-54 tahun sebanyak 17,95%. Jadi perbaikan kelompok umur 40-44 tahun dan kelompok umur 45-49 tahun termasuk dalam kategori perbaikan sedang ( 25-49,9%), dan kelompok umur 50-54 tahun termasuk kriteria kurang ( < 24,9%).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa perbaikan jumlah kerut paling tinggi ditemukan pada kelompok usia 46-49 tahun yaitu 32,54%. Bila dibandingkan dengan kelompok usia menopause yang didapatkan secara retrospektif pada penelitian ini yaitu berumur  $46,5 \pm 4,2$  tahun, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian krem estrogen secara topikal sebaiknya diberikan setelah memasuki usia pramenopause (42,3 tahun) atau segera setelah memasuki usia menopause. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa terapi krem estriol 0,3% pada wanita perimenopause didapatkan perbaikan keriput pada minggu ke 15 dan pemberian estrogen topikal sebaiknya diberikan pada saat pramenopause karena masih dapat mengembalikan / menyembuhkan jumlah kolagen kulit dan penambahan jumlah kolagen bersifat terbatas pada wanita yang sudah mengalami menopause beberapa tahun sebelumnya karena sudah mulai terjadi fibrosis reseptor hormon estrogen dan kerusakan sel atau atrofi kulit yang bersifat ireversibel.<sup>11,21</sup>

## B. KELEMBABAN KULIT DI PIPI

Tabel 11. Distribusi derajat kelembaban kulit di pipi selama kunjungan I, II, dan III

Derajat kelembaban	Kunjungan I	Kunjungan II	Kunjungan III
1	0	5 (15,6%)	20 (62,5%)
2	23 (71,9%)	23 (71,9%)	12 (37,5%)
3	9 (28,1%)	4 (12,5%)	0

Pada tabel 11 ditemukan derajat kelembaban kulit sebelum dilakukan terapi terdapat kelembaban derajat 2 sebanyak 23 penderita (71,9%) dan derajat 3 sebanyak 9 penderita (28,1%), sedangkan setelah diberikan terapi krem estriol 0,1% selama 12 minggu terdapat derajat kelembaban kulit 1 sebanyak 22 penderita (95,625%) dan derajat 2 menjadi 10 orang (31,25%).

Tabel 12. Hasil uji statistik (*mean rank*) keadaan kelembaban pada kunjungan I, II dan III

Kunjungan	<i>Mean Rank</i> Derajat kelembaban
I	2,53
II	2,14
III	1,33

Persentasi perbaikan kelembaban kulit di pipi yang diterapi dengan krem estriol 0,1% selama terapi 12 minggu adalah :  $(2,53 - 1,33) : 2,53 \times 100 \% = 47,43 \%$ . Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan kelembaban sebesar 47,43 % termasuk kategori sedang (25 – 49,9%). Menurut Bentley, estrogen dapat meningkatkan sintesis asam hialuronat dermis 7-8 kali lipat, dan memperbaiki kelembaban kulit karena hidrasi kulit meningkat.<sup>21</sup>

### C. ELASTISITAS

Tabel 13. Distribusi keadaan elastisitas kulit pada kunjungan I, II, dan III

Derajat Elastisitas Kulit	Kunjungan I	Kunjungan II	Kunjungan III
1	0	5(15,63 %)	22 (68,7 %)
2	27 (84,4 %)	27(84,37 %)	10 (31,3 %)
3	5 (15,6 %)	0	0

Pada Tabel 13, ditemukan elastisitas sebelum dilakukan terapi terbanyak adalah derajat 2 (78,125%), kemudian derajat 3 sebanyak 21,875%. Pada kunjungan II sesudah 6 minggu menerima terapi, ditemukan elastisitas dengan derajat 2 sebanyak 84,375% dan derajat 1 sebanyak 15,625%, dan sesudah 12 minggu menerima terapi ditemukan elastisitas derajat 1 sebanyak 95,625% dan derajat 2 sebanyak 31,25 %.

Tabel 14. Hasil uji statistik (*mean rank*) perbaikan elastisitas kulit secara klinis pada kunjungan I, II dan III

Kunjungan	<i>Mean Rank</i> Elastisitas kulit
I	2,25
II	2,09
III	1,39

Persentasi perbaikan elastisitas kulit dengan terapi krem estriol 0,1% selama 12 minggu adalah :  $(2,25 - 1,39) : 2,25 \times 100 \% = 38,22\%$ . Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan elastisitas sebanyak 38,22 % termasuk kategori sedang (25-49,9 %).

Menurut kepustakaan bahwa pemberian krem estriol 0,3% selama 6 minggu dapat memperbaiki elastisitas/kekencangan dan vaskularisasi kulit. Menurut Punnonen pemberian estriol topikal dapat memperbaiki serabut elastin.<sup>21</sup>

## **E. EFEK SAMPING**

### **1. Hiperpigmentasi**

Tabel 15. Distribusi keadaan pigmentasi pada kunjungan I, II dan III

Kunjungan	Mean Rank Derajat pigmentasi
I	1,97
II	1,97
III	2,06

Persentase peningkatan pigmentasi di kulit wajah pada terapi estriol 0,1 % selama 12 minggu adalah :  $(2,06 - 1,97) : 2,06 \times 100 \% = 4,37 \%$ . Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pigmentasi sebanyak 4,37 % adalah tidak bermakna dalam menimbulkan pigmentasi kulit selama terapi estriol 0,1 % selama 12 minggu. Menurut kepustakaan bahwa jarang ditemukan melasma pada wanita menopause yang diberikan terapi estrogen.<sup>43</sup>

2. Efek samping baik secara lokal (gatal, eritem) dan efek samping sistemik seperti urtikaria sistemik, gangguan haid, terasa kencang di dada, tidak pernah ditemukan pada semua pasien yang diteliti selama terapi dengan krem estriol 0,1 % selama 12 minggu.

Menurut kepustakaan, efek samping sistemik maupun lokal akibat pemberian terapi estrogen topikal pernah ditemukan pada penderita yang diberi terapi estradiol topikal.<sup>26</sup>

Perbedaan tersebut mungkin karena kadar estriol yang digunakan pada penelitian ini lebih kecil dari yang ada di kepustakaan.



## E. HASIL UJI KEMAKNAAN

### UJI STATISTIK DENGAN TES FRIEDMAN

UJI STATISTIK	JUMLAH KERUT	ELAS TISITAS	KELEM BABAN	PIGMENTASI
CHI-SQUARE	33,600	36,750	40,078	4.000
NILAI P	0,001	0,001	0,001	0,135
STANDAR	< 0,005	< 0,005	< 0,005	> 005

Dari hasil uji statistik dengan tes Friedman terhadap pengurangan jumlah keriput, peningkatan elastisitas dan kelembaban dengan nilai P yang lebih kecil dari 0,005, berarti terdapat perbedaan yang bermakna selama terapi dengan krem estriol 0,1 % selama 12 minggu. Sedangkan hasil uji statistik dengan tes Friedman untuk kelainan pigmentasi dengan nilai P lebih besar dari 0,05, berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna selama terapi dengan estriol 0,1 % selama 12 minggu.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **KESIMPULAN**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian krem estriol 0,1% selama 12 minggu untuk wanita pramenopause yang berumur antara 40 – 54 tahun dapat memperbaiki kerut pada sudut mata, elastisitas kulit dan kelembaban kulit dalam kategori sedang.
2. Usia wanita menopause adalah  $46,5 \pm 4,2$  tahun
3. Persentasi perbaikan kerut yang paling baik adalah pada kelompok usia 45-49 tahun, jadi pemberian krem estrogen secara topikal sebaiknya diberikan setelah memasuki usia pramenopause atau segera setelah memasuki usia menopause.
4. Tidak ditemukan adanya efek samping baik bersifat sistemik maupun lokal.

#### **SARAN**

Untuk mencegah atau terapi terhadap kerut, memperbaiki elastisitas dan kelembaban kulit akibat penurunan kadar estrogen dapat diberikan krem estrogen sejak wanita memasuki usia pramenopause yaitu 1-2 tahun sebelum menopause atau segera setelah memasuki masa menopause.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wasitaatmadja SM. Etiologi dan faktor-faktor penuaan kulit. Simposium kulit menua : permasalahan dan penanggulangan. Jakarta 1989.
2. Bantuk HT. Fisiologi haid dan tahapan kehidupan wanita. Dalam : Bantuk HT, Palarto B, Mirza IT, dan Wibowo B, cd. Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 1996 : 1-10
3. Guyton AC. Prepregnancy reproductive Functions of the female and the female hormones. Dalam : Textbook of medical physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1981: Chap 81 : 1005-1020.
4. Baziad A dan Rachman IA. Klimakterium dan menopause. Dalam : Endokrinologi dan ginekologi. Edisi 1. Jakarta : Media Aeskulapius, 1993 : 147 – 54.
5. Baziad A. Menopause – Defisiensi Estrogen. Dalam : Baziad A, Lazuardi S, dan Dharmasetiawan M.S, ed. Seputar masalah menopause. Jakarta : Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI), 1995 : 1-4
6. Achyar RY. Penatalaksanaan secara umum kulit menua. Dalam: Simposium kulit menua : Permasalahan dan penanggulangan. Jakarta 1989.
7. Baziad A dan Lazuardi S. Mengapa wanita menopause memutuskan untuk tidak menggunakan IIRT sebagai pengobatan ?. Dalam : Baziad A, Lazuardi S, dan Dharmasetiawan M.S ed. Seputar masalah menopause, Jakarta : Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI), 1995 : 30-31
8. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, et al. Treatment of skin aging symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds : A pilot study. Maturitas, 1994; 20: 25-30.
9. Achyar RY. Dasar-dasar kulit menua . MDVI 1991; 48S : 3-9
10. Moeryono. S. Perubahan anatomik pada usia lanjut. Simposium geriatri I. FK-UNDIP / RS Dr. Kariadi, 1977: 22-29
11. Djokomoeljanto R. Endokrinologi pada usia lanjut. Simposium geriatri. Bag / UPF Ilmu.Penyakit Dalam RS Dr.kariadi, Semarang 1994 : 29-44
12. Soejoenoes A. Menopause: pengertian dan pengelolaan. Dalam : Bantuk HT. Palarto B, Mirza IT, dan Wibowo B, eds. Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia. Semarang: Badan Penerbit UNDIP, 1996: 44-52

13. Soetikno IT. Proses menua pada kulit dan penanganannya. Dalam : Simposium Penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanganannya. Bandung: 1991: 35-45. 13
14. Soetikno IT. Proses menua pada kulit dan penanganannya. Dalam : Simposium Penyakit kulit akibat sinar matahari dan penanganannya. Bandung: 1991: 35-45. 13
15. Lapiere CM. The ageing dermis : the main cause for the appearance of 'old skin ' Br J Dermatol 1990 ; 122 (suppl 35) : 5 – 11.
16. Suherman SK. Estrogen, anti estrogen, progesteron dan kontrasepsi hormonal. Dalam : Ganiswara SG, Setiabudi R, Suyatna FD, dan Purwantiastuti ed: Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta : Gaya baru, 1995 : 439-455.
17. Mc Lachlan RI, Clure NM, Healy DL, and Burger HG. The Ovary: basic principles and concepts. In: Felig Fungl, Baxter JD, and Frohman LA, eds. Endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1995: 1016-52.
18. Kenemans P, Barentsen R, and Van de WM. Practical HRT. Medicom, Europe BV, 1995 : 1-91.
19. Holehan AM and Merry B. Aging of the female reproduction system. In: Timiras P ed. Physiological basis of aging and geriatrics. USA: Mac Millan Publishing Co, 1988: Chap 8 : 203-231.
20. Timiras LM. Aging of the skin and connective tissue. In: Timiras P, ed. Physiological basis of aging and geriatrics. USA: Mac Millan Publishing Co, 1988 : Chap 10: 371-191.
21. Beylot C. Menopause, skin, and cosmetology. In: Baran R and Maibach HI, eds. Cosmetic dermatology. London: Martin dunitz ltd, 1994 :333-9.
22. Kane RL, Joseph G, Ouslander, and Abrass T. Clinical implications of the aging process. In: Kane RL. Essentials of clinical geriatri. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Mc Graw-Hill, Inc. 1994 : 1-43
23. Kosasih A. Kulit menua. Dalam: Marsetio M dan Tjokronegoro A. ed. Kelangngan usia lanjut. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.1997 : 47-56
24. Gambrell RD. Hormonal therapy. Dalam : Greenblatt RB, Mahesh VB, and Gambrell RD, eds. The cause and management of hirsutism. USA: The Pasthenon Publishing Group, 1987 : 137-145.
25. Glenville M. What are the symptoms of the menopause ?. In: Natural alternatives to HRT. London: Kyle Cathie ltd, 1997 : 11-14.

26. Reynolds, Parfitt K, Parsons AV, and Sweetman SC, eds. Sex hormones. In: Reynolds JEF, ed. Martindale, the extra pharmacopoeia. 29<sup>th</sup>. London: The Pharmaceutical Press, 1989 :1383-1415.
27. Dunn LB et al . Does estrogens prevents skin aging ? Arch dermatol 1997: Vol 5: 339-342
28. Shapiro I. Topical estrogens : current status. Int J Dermatol, 1988; 27: 675-5.
29. Lewis AB and Gendler EC. Resurfacing with topical agent. Seminars in cutaneous medicine and surgery, 1996; 5 :139-144.
30. Brincat M, Versi E, Dowd TO, et al. Skin collagen changes in post-menopause women receiving oestriol gel. Maturitas, 1987; 9: 1-5
31. Schmidt J, Binder M, Demschik G, Mayer CB, and Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogen. Int J Dermatol, 1996; 35: 669-74.
32. Lynch JP and Edwards L. Vulvovaginitis and balanitis. In: Genital dermatology. New York: Churchill Livingstone, 1994: 91-99
33. Stoppard M. Preparing for the menopause. In: Menopause. London, Dorling kindersley limited, 1994 : 9-28.
34. Klien, LE. And Nordlund, JJ : Genetic basis of pigmentation and its disorders. Int.J.Dermatol, 10: 623-631
35. Timmiras P. Menopause. Dalam : Timiras P ed. Physiological basis of aging and geriatrics. USA. Mac Millan publishing Co. 1998 : 30.
36. Sauer GC and Hall JC. Geriatric dermatology. In: Manual of skin diseases. Philadelphia, Lippincott raven publisher, 1996 : 367-378.367-377
37. Mc Lachlan RI, Clure NM, Healy DL, and Burger HG. The Ovary: basic principles and concepts. In: Felig Fungi, Baxter JD, and Frohman LA eds. Endocrinology and Metabolism. 3<sup>rd</sup> ed. New York : Mc Graw-Hill Inc, 1995 : 1016-52
38. Fitzpatrick, TB et al : Disorders of pigmentation. In: Dermatology in General Medicine, 3<sup>rd</sup> . ed. PP 794-876. Mc Graw Hill Bool Co. New York (1987)
39. Yahr MG and Loker DB. Aging and sun damage. In: Parish LC and Lask GP, eds. Aesthetic dermatology. USA: Mc Graw-Hill, 1991: 33-3.
40. Fitzpatrick, TB. Et al :Biology and Diseases of Dermal Pigmentation. . University of Tokyo Press. 1981

41. Mills OH and Kligman AM. Further experience with topical cream for depigmenting human skin. *J Soc Cosmetol Chem* 1987; 29 : 147 -154
42. Sanches JL and Vasquez M. A hidroquinon solution in the treatment of Melasma *Int J Dermatol*, 1982; 21 : 55-58
43. Nakayama H et al. Pigmented cosmetic dermatitis. *Int J Dermatol*, 1984; 5 : 299-305
44. Horwitz SN, Keith AD, and Snipes W. Newer sunscreen. In: Frost P and Hurwitz SN, eds. *Principles of cosmetics for dermatologists*. St Louis: CV Mosby Co, 1982: 210
45. Pathak MA. Sunscreen: topical and systemic approaches for protection of human skin against harmful effects of solar radiation. *J Am Acad Dermatol.*, 1982; 7 : 285
46. Rapaport MJ. Sunscreening agent and sun protective factors. *Int J.Dermatol*, 1983; 22 : 293-296
47. Berger H, Tsamboas D, and Mahrel G. Experimental elastosis induced by chronic ultraviolet exposures. *Arch Dermatol* 1980: 116 : 315